

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



Russian Committee
for Patents and Trademarks

(19) RU (11) 2058153 (13) C1
(51) 6 A 61 K 38/00

(12) ABSTRACT OF RUSSIAN PATENT

1

(21) 95102269/14 (22) 20.02.95
(46) 20.04.96
(71)(73) Tikhonov Aleksandr Vasil'evich, Shcherbakov
Vladimir Mikhajlovich, Volodarskij Valerij Igorevich
(54) PREPARATION FOR PRIMARY LIVER
CANCER TREATMENT
(57) FIELD: medicine. SUBSTANCE: proposed prepa-

2

ration is alpha-fetoprotein used at the dose 15 mg
intraarterially at 12 days intervals, five-fold. Proposed
chemotherapy course used alpha-fetoprotein pro-
motes the favorable disease run. As a result of tre-
atment tumor disappears, metastasis are absent.
EFFECT: enhanced effectiveness of treatment. 1 tbl

(56) SU 2026687 kn. A 61K 38/00
47/00

RU 2058153 C1



Russian Committee
for Patents and Trademarks

(19) RU (11) 2058153 (13) C1
(51) 6 A 61 K 38/00

(12) ABSTRACT OF RUSSIAN PATENT

1

(21) 95102269/14 (22) 20.02.95
(46) 20.04.96
(71)(73) Tikhonov Aleksandr Vasil'evich, Shcherbakov
Vladimir Mikhajlovich, Volodarskij Valerij Igorevich
**(54) PREPARATION FOR PRIMARY LIVER
CANCER TREATMENT**
(57) FIELD: medicine. SUBSTANCE: proposed prepa-

2

ration is alpha-fetoprotein used at the dose 15 mg intraarterially at 12 days intervals, five-fold. Proposed chemotherapy course used alpha-fetoprotein promotes the favorable disease run. As a result of treatment tumor disappears, metastasis are absent
EFFECT: enhanced effectiveness of treatment. 1 tbl

RU 2058153 C1

RU 2058153 C1

Изобретение относится к медицине, в частности, к онкологии. Может найти применение при химиотерапии онкологических пациентов, страдающих первичным раком печени.

Первичный рак печени – одно из самых злокачественных новообразований человека. Лечение больных представляет собой трудную задачу. Шанс на излечение дает операция, выполненная на ранних стадиях болезни, однако чаще в опухолевый процесс оказываются вовлечены обе доли печени. Кроме того, сопутствующий цирроз, массивный тромбоз и инфильтрация портальной вены рассматриваются как противопоказания к операции; потенциально резектабельными могут считаться до 30% больных. Послеоперационные осложнения тяжелы, а рецидив болезни является скорее правилом, чем исключением. Поэтому подавляющему числу больных первичным раком печени показано консервативное лечение. Первичный рак печени относится к числу резистентных к химиотерапии форм злокачественных новообразований. Эффективность системной химиотерапии фторурацилом крайне низка, некоторое улучшение результатов достигнуто при использовании доксорубицина. Интерес к региональной химиотерапии не ослабевает. Введение цитостатиков в печеночную артерию создает в опухоли высокую концентрацию лекарства и теоретически должно вести к увеличению терапевтической эффективности при снижении общих побочных токсических реакций. Чаще для региональной внутрипеченочной химиотерапии применяют доксорубицин по $60\text{--}75 \text{ mg/m}^2$ один раз в 2–6 недель или по $7\text{--}30 \text{ mg/m}^2$ в течение 72 ч непрерывно. Максимальная продолжительность жизни больных, леченных с эффектом 20 мес, комбинированная химиотерапия доксорубицином и митомицином С не улучшает результатов лечения.

Наиболее близким к предлагаемому препаратуре следует рассматривать применение препаратов альфа-фетопротеина в составе пуповинной сыворотки человека и комплекса доксорубицин-арахидоновая кислота для лечения первичного рака печени.

Альфа-фетопротеин синтезируется в организме в процессе эмбрионального развития печенью зародыша, yolk sac и в желудочно-кишечном тракте и является главным компонентом фетальной сыворотки. После рождения происходит резкое уменьшение содержания альфа-фетопротеина. Спустя 25 дней после рождения уровень этого белка в сыворотке соответствует значениям, наблюдаемым в зрелом возрасте ($< 10 \text{ ng/ml}$). Обнаружено, что содержание альфа-фетопротеина в организме человека и животных существенно возрастает и при некоторых видах злокачественных новообразований. При этом отмечается, что опухолевые, но не нормальные клетки способны как секретировать, так и поглощать этот белок по механизму рецепторного эндоцитоза. Биологическая

функция альфа-фетопротеина в организме млекопитающих окончательно не выяснена. Однако существуют данные о том, что альфа-фетопротеин способен модифицировать иммунный ответ. В частности, отмечается, что этот белок ингибирует нормальную киллерную активность, индуцирует Т-супрессорные клетки, ингибирует митогенный ответ при воздействии фитогемагглютинина и конкавалина А, ингибирует пролиферацию Т-клеток через IgA детерминанты, уменьшает фагоцитоз макрофагов. Относительно недавно на нормальных моноцитах человека был обнаружен и выделен receptor к альфа-фетопротеину, который, как оказалось, обладает двумя местами связывания для этого белка. Предполагается, что высокоаффинное место связывания ответственно за регуляцию иммунного ответа в норме у взрослых индивидуумов, тогда как низкоаффинное место связывания имеет прямое отношение к модуляции иммунитета при беременности, а также при некоторых видах опухолевых заболеваний. Альфа-фетопротеин как антиген, а также антитела к этому белку обладают в некоторых случаях *in vitro* цитостатической активностью по отношению к опухолевым, но не нормальным клеткам.

Наиболее близким аналогом изобретения является использование альфа-фетопротеина в составе пуповинной сыворотки человека и комплекса доксорубицин-арахидоновая кислота для лечения первичного рака печени.

Препарат альфа-фетопротеина представляет собой порошок белого цвета. Хроматографическая чистота препарата превышает 96%. Белок имеет молекулярный вес около 60000 Да и находится в мономерной форме. Получение препарата альфа-фетопротеина человека описано в работе (L R Purves, E van der Merve and I. Bersohn, S. Afr. Med. J. 1970, 1256–1260).

Больной готовится к процедуре, как к обычному ангиографическому исследованию. После чрезкожной катетеризации аорты по Сельдингеру дистальный конец катетера устанавливается в системе печеночной артерии (общей или собственно печеночной), выполняется ангиография с последующим анализом артериальной и венозной фаз. Под рентгенотелевизионным контролем с помощью рентгеноконтрастного вещества (верографин, триомтраст) необходимо убедиться в отсутствии сброса крови в другие, кроме печеночной системы, сосудистые бассейны. Лиофилизованный стерильный препарат альфа-фетопротеина вводится внутриартериально в количестве 2–20 мг в 12 мл физиологического раствора. Спустя 7–12 дней проводят повторное введение альфа-фетопротеина. Количество введений препарата по показаниям.

Всего предложенным методом было пролечено 8 мужчин и женщин в возрасте от 20 до 57 лет. Условиями предварительного отбора больных служили: отсутствие желтухи и асцита, неоперабельность, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний. Оценка токсичности и эффективности

проводилась по критериям ВОЗ. Были изучены следующие параметры после проведения лечения: продолжительность ремиссии время от начала лечения до прогрессирования процесса при оценке лечения: "стабилизация", "минимальный", "частичный", "полный" эффект, а также продолжительность жизни больных, которая исчислялась от начала лечения. В процессе лечения больным назначали следующие виды обследования: коагулограмма, ЭКГ, клинические анализы крови и мочи, лапароскопия, определение в крови альфа-фетопротеина, ангиография, компьютерная томография, ультразвуковая томография.

Основные результаты исследования представлены в таблице.

Пример 1. Больной Ф. Н. первичный рак печени.

Проведенный химиотерапевтический курс представлял собой внутриартериальное введение альфа-фетопротеина в количестве 10 мг с интервалом 12 дней трехкратно. В результате уровень альфа-фетопротеина в крови снизился с 189 мкг/мл (показатель до лечения) до 10 нг/мл спустя 15 мес после лечения. Результатом лечения явилось существенное улучшение биохимических показателей крови, уменьшение размеров опухоли, достигнута продолжительная ремиссия болезни. Вывод: предложенный курс химиотерапии способствует благоприятному течению заболевания. Продолжительность лечения согласно предлагаемой схеме

при возникновении рецидива заболевания. Больной наблюдался 16 мес. Окончательный диагноз: длительная ремиссия заболевания, метастазы отсутствуют (согласно данным томографического обследования).

Пример 2. Больной А. К. первичный рак печени.

Проведенный химиотерапевтический курс представлял собой внутриартериальное введение альфа-фетопротеина в количестве 15 мг с интервалом 12 дней пятикратно. В результате уровень альфа-фетопротеина в крови снизился с 135 мкг/мл (показатель до лечения) до 8 нг/мл спустя 16 мес после лечения. Результатом лечения явилось существенное улучшение биохимических показателей крови, исчезновение опухоли, достигнута продолжительная ремиссия болезни. Вывод: предложенный курс химиотерапии способствует благоприятному течению заболевания. Продолжить лечение согласно предлагаемой схеме при возникновении рецидива заболевания. Больной наблюдался 20 мес. Окончательный диагноз: длительная ремиссия заболевания, метастазы отсутствуют, опухоль не обнаруживается (согласно данным томографического обследования).

Таким образом, предлагаемый препарат может существенно дополнить арсенал средств лечения онкологических заболеваний. Препарат зарегистрирован в Фармкомитете РФ и прошел первую фазу клинических испытаний.

Формула изобретения

Применение альфа-фетопротеина в качестве

препарата для лечения первичного рака печени.

RU 2058153 C1

Таблицы

Группа больных	Срок наблюдения, мес	Продолжительность жизни, мес	Концентрация альфа-фетопротеина в крови (мкг/мл) в конце срока наблюдения
Контроль			
1	6	6	-
2	8	8	-
3	5	5	-
4	12	-	80
5	6	6	-
6	7	7	-
Пациенты, получавшие альфа-фетопротеин			
1	13	-	8
2	15	-	11
3	14	-	8
4	12	12	-
5	16	-	8
6	13	-	9
7	14	-	12
8	15	-	10

П р и м е ч а н и е: контролем служили пациенты, больные первичным раком печени, которым проводили общепринятый химиотерапевтический курс доксорубицина ($60-75 \text{ mg/m}^2$ один раз в 2–6 недель или $7-30 \text{ mg/m}^2$ в течение 72 ч непрерывно).

RU 2058153 C1